

Nghiên cứu thay đổi nồng độ kẽm và đồng trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường bằng chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB-311nm) kết hợp uống methotrexate liều thấp

Study of changes in zinc and copper concentrations before and after psoriasis vulgaris treatment by narrow band ultraviolet irradiation (UVB-311nm) plus low dose methotrexate

Đặng Văn Em, Phạm Diễm Thúy,
Đặng Trung Thành, Đặng Thị Dịu Hiền,
Hoàng Thị Gấm, Nguyễn Thị Hải Yến

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi nồng độ kẽm (Zn) và đồng (Cu) trước và sau điều trị bệnh vẩy nến thông thường (VNTT) bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống methotrexate liều thấp (MTX) 7,5mg/tuần tại Bộ môn-Khoa Da liễu dị ứng, Bệnh viện TWQĐ 108. **Đối tượng và phương pháp:** 35 bệnh nhân VNTT vừa và nặng được chiếu UVB-311nm 1 lần/ngày, chiếu 5 ngày/tuần kết hợp uống MTX 7,5mg/tuần $\times$ 4 tuần và được lấy máu định lượng Zn và Cu trước và sau 4 tuần điều trị nội trú so sánh với 32 nhóm người khỏe. **Kết quả:** Nồng độ Zn huyết thanh bệnh nhân VNTT trước điều trị giảm so với nhóm người khỏe ($p < 0,05$) còn Cu thay đổi chưa có nghĩa thống kê $p > 0,05$. Sau điều trị nồng độ Zn tăng hơn trước điều trị có ý nghĩa với $p < 0,05$, còn nồng độ Cu thì sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. **Kết luận:** Chiếu UVB-311nm kết hợp uống MTX liều thấp (7,5mg/tuần) khi PASI giảm 69% đã làm tăng nồng độ Zn trong máu còn nồng độ Cu chưa thay đổi.

Từ khóa: Vẩy nến thông thường, UVB-311nm, methotrexate, nồng độ kẽm, nồng độ đồng.

Summary

Objective: To evaluate changes in zinc (Zn) and copper (Cu) concentrations before and after psoriasis vulgaris treated by UVB-311nm irradiation combined with low dose methotrexate (MTX) 7.5mg/week at Dep. of Dermatology and Venereology, 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** 35 patients with moderate and severe psoriasis vulgaris are exposed to UVB-311nm once a day for 5 days/week plus oral dose of 7.5mg/week $\times$ 4 weeks and have blood drawn to quantify Zn and Cu before and after 4 weeks of inpatient treatment compared with 32 control groups (healthy people). **Result:** Before treatment, concentration of Zn in the serum of patients with psoriasis vulgaris before treatment decreased compared to the control group ($p < 0.05$), while Cu did not mean change $p > 0.05$. After treatment, Zn concentration increased more than before treatment with $p < 0.05$ and Cu concentration, the change was not statistically significant, with $p > 0.05$. **Conclusion:** UVB-311nm irradiation combined with low dose MTX when PASI decreased by 69% resulted in increased Zn concentration in blood while Cu concentration remained unchanged.

Ngày nhận bài: 28/9/2020, ngày chấp nhận đăng: 8/10/2020

Người phản hồi: Đặng Văn Em, Email: dr.dangvanem@yahoo.com.vn - Bệnh viện TWQĐ 108

Keywords: Psoriasis vulgaris, UVB-311nm, methotrexate, Zinc, Copper.

1. Đặt vấn đề

Bệnh vẩy nến (Psoriasis) là một bệnh da mạn tính. Bệnh gặp mọi giới, mọi lứa tuổi, mọi chủng tộc và chiếm 1 - 3% dân số thế giới [1], [2]. Căn sinh bệnh học bệnh vẩy nến chưa sáng tỏ hoàn toàn. Đến nay, đa số tác giả cho rằng bệnh có cơ địa di truyền và có cơ chế tự miễn được khởi động bởi các yếu tố chấn thương tâm lý, môi trường, nhiễm khuẩn... và vai trò chính là Th17 và Th1 [1], [3]. Bệnh đến nay chưa điều trị khỏi hoàn toàn mà chủ yếu là nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh [2]. Có nhiều phương pháp điều trị bệnh vẩy nến. Từ các loại thuốc bôi như hắc ín, salicylic, corticoid, davonex, daivobet... cho đến các thuốc dùng toàn thân như MTX, cyclosporine A,... và gần đây là các thuốc sinh học như infliximab, adalimumab, secukinumab...[2], [3].

Vai trò của kẽm (Zn) và đồng (Cu) trong bệnh vẩy nến đã được quan tâm và đã đề cập trong một số nghiên cứu [4], [5]. Để xác định sự thay đổi nồng độ kẽm và đồng trong huyết thanh bệnh nhân VNTT, chúng tôi đã thực hiện đề tài: *Nghiên cứu thay đổi nồng độ kẽm và đồng trước và sau điều trị bệnh VNTT bằng chiếu tia cực tím dải hẹp (UVB-311nm) kết hợp uống methotrexate liều thấp.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nhóm nghiên cứu (NNC): 35 bệnh nhân VNTT mức độ vừa và nặng đủ tiêu chuẩn chọn, được điều trị nội trú tại Bộ môn-Khoa Da liễu dị ứng, Bệnh viện TWQĐ 108.

Tiêu chuẩn chọn: Bệnh nhân VNTT mức độ vừa, nặng, tuổi > 16, không có chống chỉ định chiếu UVB và uống methotrexate (MTX) và bệnh nhân hợp tác nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân VNTT nhẹ và thể nặng khác, có chống chỉ định dung MTX và chiếu UVB và/hoặc bệnh nhân không hợp tác nghiên cứu.

Nhóm người khỏe (NNK): 32 người cùng tuổi, giới với nhóm nghiên cứu.

Vật liệu nghiên cứu

Methotrexate (MTX) viên 2,5mg, do Khoa Dược, Bệnh viện TWQĐ 108 cung cấp.

Bộ đèn UVB-311nm: Do Công ty Daavlin-Mỹ sản xuất năm 2011.

Máy định lượng nồng độ Zn và Cu của Viện 69 (Viện Lăng Hồ Chí Minh).

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Thuận tiên.

Các bước tiến hành

Nhóm nghiên cứu:

Khám tuyển chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, thu thập các chỉ tiêu cần thiết.

Lấy máu xét nghiệm Zn, Cu lần 1.

Tiến hành điều trị: Uống methotrexate 7,5mg/tuần + chiếu UVB-311nm 1 lần/ngày × 5 ngày liền (trừ thứ 7, Chủ nhật).

Lấy máu xét nghiệm Zn, Cu lần 2 sau khi kết thúc điều trị.

Nhóm người khỏe (NNK):

Tuyển chọn người khỏe cùng tuổi và giới với NNC và lấy máu 1 lần để định lượng Zn, Cu.

Mẫu huyết thanh được mã hóa cất giữ tủ lạnh >-25 độ C và định lượng cùng 1 lần tại Khoa Sinh hóa, Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

Các kỹ thuật ứng dụng

Đánh giá mức độ bệnh theo PASI:

$$\text{PASI} = 0,1 (E_H + I_H + D_H) A_H + 0,2 (E_U + I_U + D_U) A_U + 0,3 (E_T + I_T + D_T) A_T + 0,4 (E_L + I_L + D_L) A_L$$

Phân mức độ: 3 mức độ: Nhẹ PASI: < 10, vừa: PASI: < 20, nặng: PASI: ≥ 20.

Định lượng Zn, Cu: Được xác định theo phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử. Dùng ngọn lửa có nhiệt độ cao để nguyên tử hóa mẫu, đo độ hấp thụ nguyên tử và căn cứ vào đồ thị chuẩn để tính toán lượng kẽm có trong mẫu. Thực hiện tại Khoa Sinh

hóa, Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu của 2 nhóm

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

Phân bố giới	Nhóm nghiên cứu	Nhóm người khỏe	p
Giới tính			
Nam	30	28	>0,05
Nữ	5	4	
Tuổi trung bình (năm)	51,46 ± 8,9	50,38 ± 15,78	>0,05
Mức độ bệnh			
Vừa	23		
Nặng	12		

Nhận xét: 2 nhóm tương đồng về giới tính và tuổi trung bình.

3.2. Kết quả nồng độ Zn và Cu trong huyết thanh bệnh nhân VNTT

35 bệnh nhân VNTT vừa và nặng được chiếu UVB-311nm kết hợp uống methotrexate 7,5mg/tuần trong 4 tuần nội trú, kết quả PASI đã giảm 69% (từ 17,4 còn 5,4) được định lượng nồng độ Zn và Cu trước và sau điều trị so sánh với 32 người khỏe, kết quả như sau:

3.2.1. Kết quả nồng độ Zn, Cu trước điều trị

Bảng 2. So sánh nồng độ Zn và Cu trước điều trị với nhóm người khỏe

Chỉ số	NNC (n = 35)	NNK (n = 32)	p
Zn (mg/L)	0,678 ± 0,084	0,847 ± 0,148	<0,001 (t = 5,83)
Cu (mg/L)	0,857 ± 0,161	1,100 ± 0,320	>0,05 (t = 1,05)

Nhận xét: Trước điều trị nồng độ Zn giảm rõ so với nhóm người khỏe với $p < 0,001$, còn Cu sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ Zn và Cu trước điều trị với mức độ bệnh

Chỉ số	Mức độ vừa	Mức độ nặng	p
Zn (mg/L)	0,699 ± 0,104	0,679 ± 0,104	>0,05 (t = 0,65)
Cu (mg/L)	0,857 ± 0,085	0,901 ± 0,196	>0,05 (t = 0,94)

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ Zn và Cu với mức độ bệnh, với $p > 0,05$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ Zn và Cu trước điều trị với giới tính

Chỉ số	Nam (n = 30)	Nữ (n = 5)	p
Zn (mg/L)	0,671 ± 1,189	0,704 ± 0,097	>0,05 (t = 0,06)
Cu (mg/L)	0,875 ± 0,098	0,938 ± 0,238	>0,05 (t = 0,58)

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ Zn và Cu với giới tính, với $p > 0,05$.

3.2.2. So sánh nồng độ Zn, Cu trước và sau điều trị

Bảng 5. So sánh nồng độ Zn và Cu trước và sau điều trị

Chỉ số	Trước điều trị (n = 35)	Sau điều trị (n = 35)	p
Zn (mg/L)	$0,678 \pm 0,084$	$0,977 \pm 0,206$	$<0,05$ (t = 2,00)
Cu (mg/L)	$0,857 \pm 0,161$	$0,870 \pm 0,185$	$>0,05$ (t = 0,54)

Nhận xét: Sau điều trị nồng độ Zn đã tăng lên rõ rệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$, còn nồng độ Cu sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 6. So sánh nồng độ Zn và Cu sau điều trị với nhóm người khỏe

Chỉ số	NNC sau điều trị	Nhóm người khỏe	p
Zn (mg/L)	$0,977 \pm 0,206$	$0,847 \pm 0,148$	$<0,001$ (t = 16,25)
Cu (mg/L)	$0,870 \pm 0,185$	$1,100 \pm 0,320$	$>0,05$ (t = 0,50)

Nhận xét: Sau điều trị nồng độ Zn đã tăng cao hơn nhóm người khỏe, $p < 0,001$ còn Cu sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

4.1. Kết quả nồng độ Zn, Cu trước điều trị

Kết quả tại Bảng 2 cho thấy nồng độ kẽm của bệnh nhân VNTT vừa và nặng trước điều trị ($0,678 \pm 0,084$ mg/L) giảm so với nhóm người khỏe ($0,847 \pm 0,148$) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ còn nồng độ Cu so với nhóm người khỏe sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Theo Phạm Thị Mỹ Hằng và cộng sự (2017) nồng độ kẽm trong huyết thanh bệnh nhân VNTT giảm so với nhóm người khỏe, với $p < 0,001$, trong khi đồng lại tăng hơn nhóm người khỏe với $p < 0,001$ và nồng độ kẽm và đồng đều liên quan với mức độ bệnh, không liên quan đến tuổi đời, tuổi bệnh và giới tính [6].

Gajjar M và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân VNTT (tuổi trung bình $42,22 \pm 12$; 33 nam, 17 nữ) so sánh với 50 người khỏe cho thấy nồng độ kẽm của mức độ vừa nặng ($66,38 \pm 24,33$ µg/dl) thấp hơn nhóm đối chứng ($82,4 \pm 25,9$ µg/dl) với $p < 0,05$, trong khi đồng tăng hơn nhóm người khỏe với $p < 0,01$ [5].

Sheikh và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân vẩy nến và 100 người khỏe cho thấy nồng

độ kẽm huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến ($80,028 \pm 22,177$) giảm hơn so với người khỏe ($109,179 \pm 21,587$) với $p < 0,0001$, trong khi nồng độ đồng của bệnh nhân vẩy nến ($167,317 \pm 23,508$) cao hơn nhóm người khỏe ($133,884 \pm 18,951$) với $p < 0,0001$ [7].

Theo Shahidi-Dadras và cộng sự (2017) 40 bệnh nhân VNTT vừa và nặng so sánh với 40 người khỏe cùng tuổi, giới tính cho thấy không có sự khác nhau giữa nồng độ đồng của 2 nhóm, với $p > 0,05$ và không có mối liên quan với mức độ bệnh [8].

Như vậy, kết quả của chúng tôi phù hợp với Phạm Thị Mỹ Hằng và cộng sự (2017) [6], Gajjar M và cộng sự (2015) [5], Sheikh và cộng sự (2015) [7] về nồng độ kẽm trước điều trị đều giảm có ý nghĩa so với nhóm người khỏe. Riêng nồng độ đồng kết quả chúng tôi phù hợp với Shahidi-Dadras và cộng sự (2017) [8] không tăng so với nhóm người khỏe và không phù hợp với Phạm Thị Mỹ Hằng [6], Sheikh [7].

Kết quả tại Bảng 3 và Bảng 4 của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng với mức độ bệnh và giới tính. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với kết quả Shahidi-Dadras và cộng sự (2017) [8], nhưng không phù hợp với Gajjar M và cộng sự (2015) [5] là nồng độ kẽm chỉ giảm ở mức độ nặng và ngược lại đồng chỉ tăng ở mức độ nặng và Phạm Thị Mỹ Hằng và cộng sự (2017) [6] là nồng độ kẽm và đồng có liên quan với mức độ bệnh.

Bệnh vẩy nến có một sự tác tương tác phức tạp giữa đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng trên một khuyết khuyết hàng rào bảo vệ da. Kẽm và đồng là một phần không thể thiếu của 40 loại kim loại và sự thay đổi nồng độ trong huyết thanh của chúng làm ảnh hưởng đến nhiều enzym (superoxide efftase...). Các nhà nghiên cứu cho thấy kẽm có dự trữ tại da và huyết thanh, khi bị bệnh vẩy nến da bị bong vẩy nhiều kéo theo mất kẽm và kẽm trong huyết thanh tiếp tục đến da và làm nồng độ kẽm huyết thanh giảm và đã được nhiều nghiên cứu chứng minh [5], [6], [7]. Đồng là yếu tố vi lượng quan trọng khác có trong huyết thanh. Điều quan trọng cần lưu ý là đồng huyết thanh phần lớn phản ánh nồng độ ceruloplasmin huyết thanh. Bởi vì, hơn 90% đồng huyết thanh được gắn trong ceruplasmin, mà ceruplasmin được tăng lên trong tình trạng viêm, chấn thương, căng thẳng thể chất (tăng lên 50% trở lên). Như vậy, đồng tăng trong bệnh vẩy nến do tăng ceruplasmin. Tuy nhiên, có nghiên cứu cho thấy đồng huyết thanh không tăng hơn so với nhóm người khỏe [8]. Kết quả chúng tôi cho thấy đồng cũng không tăng hơn so với nhóm người khỏe có thể do nhóm điều trị của chúng tôi PASI trung bình mới giảm được 69% nên phản ứng viêm của bệnh VNTT chưa giảm rõ rệt nên ceruplasmin có thể chưa giảm nên lượng đồng chưa giảm.

4.2. So sánh nồng độ Zn, Cu trước và sau điều trị

Kết quả tại Bảng 5 cho thấy nồng độ kẽm của bệnh nhân VNTT mức độ vừa và nặng sau điều trị bằng chiếu UVB-311nm kết hợp uống liều thấp methotrexate 7,5mg/tuần trong 4 tuần PASI giảm được 69% (từ 17,4 còn 5,4) cho thấy nồng độ kẽm đã giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, trong khi nồng độ đồng sự thay đổi sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Kết quả tại Bảng 6 của chúng tôi cho thấy nồng độ kẽm sau điều trị đã tăng cao hơn nhóm người khỏe với $p < 0,001$ còn nồng độ đồng sau điều trị so với nhóm người khỏe chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Như vậy, sau điều trị nồng độ kẽm đã tăng và còn tăng cao hơn so với nhóm đối chứng. Lý giải do bệnh nhân đã được điều trị 4 tuần, PASI đã giảm

69% nên sự bong vẩy của bệnh nhân đã giảm nhiều nên số lượng kẽm bị mất đi theo vẩy da ít đi và bệnh nhân có thể được bổ sung vitamin trong đó có kẽm. Bên cạnh đó, nồng độ đồng vẫn chưa giảm có lẽ do phản ứng viêm chưa giảm nhiều (PASI mới giảm 69%) nên lượng ceruplasmin chưa giảm rõ nên lượng đồng huyết thanh sẽ chưa giảm theo.

Nghiên cứu thay đổi nồng độ kẽm và đồng sau điều trị, chúng tôi chưa tham khảo được tài liệu nào công bố nên không có số liệu để so sánh.

5. Kết luận

Trước điều trị: Có sự giảm rõ rệt nồng độ kẽm huyết thanh bệnh nhân VNTT mức độ vừa và nặng ($0,678 \pm 0,084\text{mg/L}$) so với nhóm người khỏe ($0,847 \pm 0,148\text{mg/L}$) còn nồng độ đồng chưa thay đổi so với nhóm người khỏe. Không có liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng với mức độ bệnh và giới tính.

Sau điều trị: Có sự tăng rõ rệt nồng độ kẽm trong huyết thanh bệnh nhân VNTT mức độ vừa, nặng ($0,977 \pm 0,206\text{mg/L}$) so với trước điều trị ($0,678 \pm 0,084\text{mg/L}$) và nhóm người khỏe ($0,847 \pm 0,148\text{mg/L}$). Nồng độ đồng sau điều trị chưa giảm.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ môn Da liễu, Viện nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108 (2017) *Bệnh vẩy nến*. Giáo trình Da liễu, Nhà xuất bản Y học, Tập 1, tr. 117-132.
2. Habif TP (2010) *Psoriasis, Clinical dermatology*, fifth Edition. Mosby Elsevier: 264-307.
3. Đặng Văn Em (2013) *Bệnh vẩy nến*. Nhà xuất bản Y học, 246 tr.
4. Bor NM, Karabiyikoglu A, Dereagzi H (1991) *Zinc in treatment of psoriasis*. Journal of islamic academy of science 4(1): 78-82.
5. Gajjar M, Sirajwala HB, Gajjar D et al (2015) *Role of serum copper and zinc in pathogenesis of psoriasis*. IOSR J. Bioetchnology and Biocheistry 1(6): 77-81.
6. Phạm Mỹ Hằng, Đặng Văn Em (2017) *Nghiên cứu nồng độ kẽm, đồng trong huyết thanh bệnh nhân vẩy nến thông thường*. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 459, số 1, tr. 174-176.
7. Sheikh G, Masood Q, Majeed S, Hassan I (2015) *Comparison of levels of serum Copper, Zinc,*

albumin, globulin and alkaline phosphatase in psoriatic patients and controls: A hospital based casecontrol study. Indian Dermatol Online J 6(2): 81-83.

8. Shahidi-Dadras M, Namazi N, Younespour S (2017) *Comparative analysis of serum copper, iron, ceruloplatin, and transferrin levels in mild and severe psoriasis vulgaris in Iranian patients.* Indian Dermatol Onlie J 8(4): 250-253.